



15 BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE  
PUBLICATION

22 Date de dépôt ..... 6 avril 1971, à 15 h 47 mn.  
Date de la décision de délivrance..... 30 octobre 1972.  
Publication de la délivrance..... B.O.P.I. - «Listes» n. 47 du 24-11-1972.

51 Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 31/00.

71 Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

73 Titulaire : *Idem* 71

74 Mandataire :

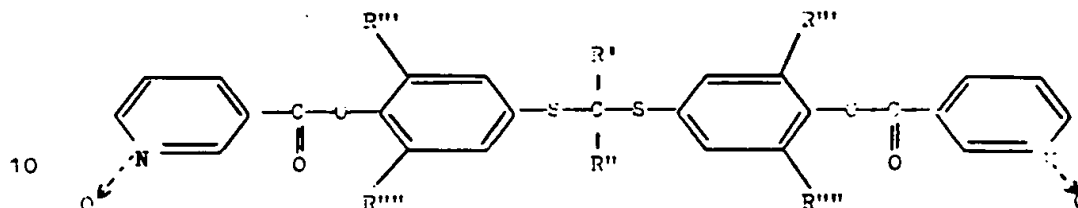
54 Dérivés nicotiniques du probucol.

72 Invention de : Robert Aries.

33 32 31 Priorité conventionnelle :

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides nicotiniques et des bis (hydroxy-4 phénylthio) alcanes.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule générale ci-après :

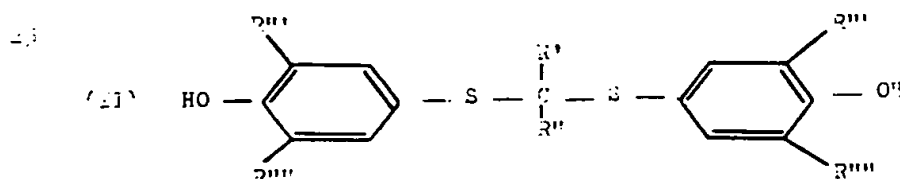


Dans cette formule, la fonction N-oxyle est facultative;  
 R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;  
 R'' représente un reste méthyle ou éthyle;  
 R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;  
 R'''' représente un reste alcool léger.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypocholestérolisantes et hypolipémiantes.

L'invention vise aussi les procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'anhydride de l'acide nicotinique ou de son N-oxyle sur un bis(hydroxy-4 phénylthio) alcane de formule générale II suivante :



20 dans laquelle R', R'', R''', R'''' sont tels qu'ils ont été définis précédemment:

La réaction est effectuée, in vacuo, dans un liquide inerte servant de solvant ou sur ont, comme par exemple, un hydrocarbure, un éther-cytle, un dithio-cyclohexane, un N,N'-dialcylamide ou leurs mélanges; on opère, de préférence, à une température supérieure à celle de l'ambiante comme, par exemple, celle du reflux du solvant ou support utilisé.

On opère, de préférence, en présence d'une base destinée à fixer l'acide libéré pendant la réaction la dite base pouvant être,

par exemple, un hydrosulfure ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle azoté tertiaire, ces derniers pouvant servir en partie ou en totalité de solvant des réactifs en excès. On peut aussi utiliser des alcools O-métalliques préalablement lavés de bis(hydroxyphénylthio) alcane.

#### Exemple 1

##### Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

200 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 142 grammes (1 mole) de chlorure de nicotinoyl; on agite pendant 30 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

#### Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis (hydroxy-4 phénylthio) alcane, conforme à la formule II, dans la réaction de l'exemple 1, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

#### Exemple 3

En remplaçant le chlorure de nicotinoyl par une quantité équimoléculaire de chlorure de N-oxyle de nicotinoyl dans les exemples 1 et 2, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl 3,5 phénylthio)-2,2 hexane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

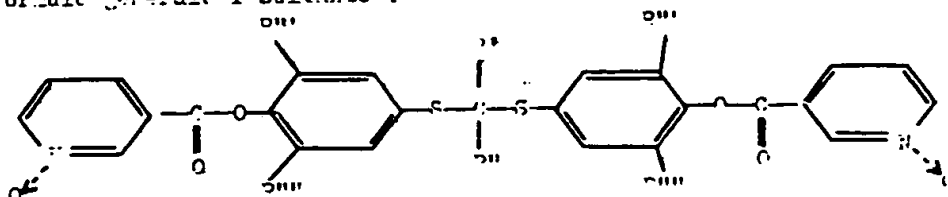
Bis(N-oxynicotinoxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2  
propane

Bis(N-oxynicotinoxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1  
éthane

5 Bis(N-oxynicotinoxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2  
pentane

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale I suivante :



10 dans laquelle la fonction R-oxyde est facultative;

R' représente un reste alcoyle linéar ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

R'''' représente un reste alcoyle linéar;

15 2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par le Bis(nicotinoyl-4 tertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

20 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

25 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

4°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

30 Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

35 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2

propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-1,1

40 éthane

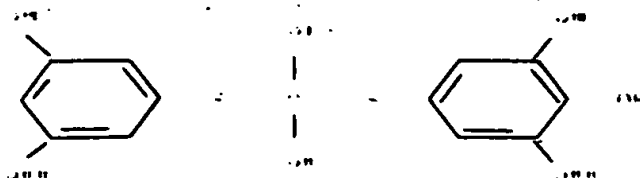
Bis(N-cyanoéthoxy)alcanes de formule I-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2  
pentane

5°. Procédé de fabrication consistant dans l'action d'un halogénure ou d'un anhydride (selon le cas) de l'acide I sur ou le sel N-cyano de un

6 bis(hydroxy-4 phénylthio) alcane de formule de base II

ouverts :

10



dans laquelle R', R'', R''', R'''' sont ceux qui sont dit dans la première revendication.

6°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par la présence  
15 dans le milieu réactionnel d'une base minérale ou d'une amine tertiaire ou d'un solvant tertiaire.

7°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par l'emploi d'un  
dérivé O-réactif du bis(hydroxy-4 phénylthio) alcane de formule II.

20